

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭57-169478

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 303/48
405/12
// A 61 K 31/495
31/505
C 07 D 213/74
239/42
295/08
(C 07 D 405/12
303/00
213/00)

識別記号

ABS
ABS

庁内整理番号

7043-4C
6580-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)10月19日

発明の数 1
審査請求 未請求

7138-4C
7431-4C
6917-4C

※

(全 30 頁)

⑭ ピペラジン誘導体

⑯ 特 願 昭56-53116
⑰ 出 願 昭56(1981)4月10日
⑱ 発 明 者 真崎知生
茨城県新治郡桜村竹園3-201

⑲ 出 願 人 日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2
番3号
⑳ 代 理 人 弁理士 井坂寛夫
最終頁に続く

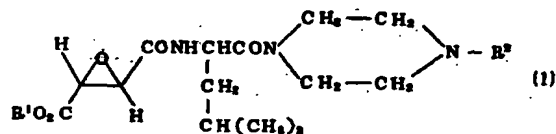
明 細 書

1. 発明の名称

ピペラジン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式 (I)

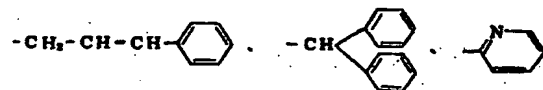


で表わされる化合物およびその無毒性塩類。ただし式中の

R¹は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、

R²は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分

枝状のアルキル基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{OCH}_3)_n$ 、



または  を意味し、

n は 0 ないし 3 の整数を意味する。

3. 発明の詳細な説明

(発明の技術分野)

本発明は新規なピペラジン誘導体に関するものである。

また本発明は新規なピペラジン誘導体を製造する方法に関するものである。

さらに本発明は心筋梗塞を予防または治療するための薬剤に関するものである。

(技術的背景)

わが国においては食生活の欧米化および老令人口の増加にともなつて、心筋梗塞症の患者が増加する傾向がみられる。したがつて心筋梗塞症の予防および治療は、国民の健康保持の観点から見てきわめて重要な課題である。

ところが心筋梗塞症の予防および治療は、現代の医学をもつてしてもきわめて困難であつて、心

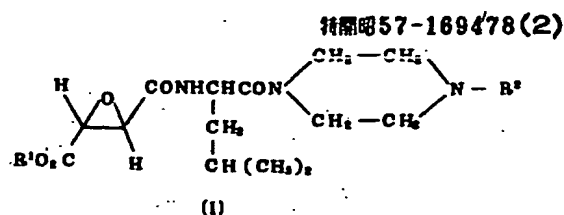
筋梗塞症とともに併発する心不全、不整脈、虚血性心疾患などを緩解する薬剤を投与して心筋梗塞症の予防および治療に供している現状である。したがって心筋梗塞症の予防および治療のために有効な薬剤の開発には、大きな期待が寄せられている。

(発明の目的)

発明者らは、心筋梗塞症の予防および治療のためにすぐれた薬効を奏する薬剤の探究を継続してきたところ、前記の一般式(I)によつて表わされる新規化合物を合成し、これらの化合物が心筋梗塞症に対してきわめてすぐれた抑制作用を示すとともに安全性も高いことを発見し、この発見にもとづいて本発明を完成した。

(発明の構成、作用および効果)

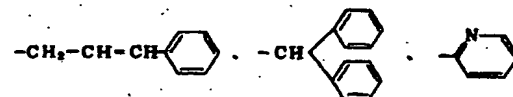
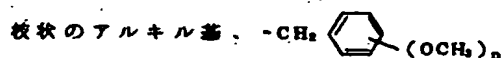
本発明にかかるピペラジン誘導体は、下記的一般式(I)で表わされる化合物およびその無毒性塩類である。



ただし式中の

R¹は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、

R²は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、



nは0ないし3の整数を意味する。

一般式(I)で表わされる化合物の具体例としては下記のことを挙げるができる。

トランス-3-[(a) -3-メチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[(a) -1-(4-エチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[(a) -1-(4-イソブチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[(a) -1-[4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[(a) -1-[4-(3,4-ジメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[(a) -3-メチル-1-[4-(

2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[(a) -3-メチル-1-[4-(3,4,5-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[(a) -1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[(a) -1-(4-シンナミルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[(a) -1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸、

トランス-3-[(a) -1-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボ

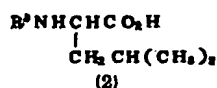
ン酸、

トランス-3-[6]-3-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸

これらの化合物のメチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、sec-ブチルエステルおよびtert-ブチルエステルなども本発明の化合物である。

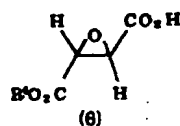
別の観点に立てば、本発明は前記一般式(1)で表わされる化合物の製造方法である。本発明による一般式(1)で表わされる化合物の製造方法は、下記のとおりのものである。

(1) 一般式(1)中のR¹がアルキル基である場合
一般式(2)



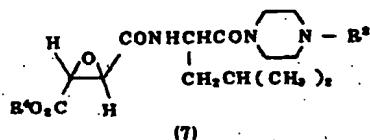
(式中R¹はtert-ブトキシカルボニル基などア

で表わされるロイシルピペラジン誘導体を一般式(6)



(式中R¹は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を示す。)

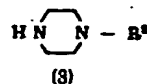
で表わされるトランス-エポキシコハク酸モノエステルまたはその反応性誘導体に反応させて一般式(7)



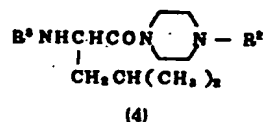
(式中R¹およびR²は前記と同じ意味を示す。)
で表わされる化合物として得られる。

あるいは、一般式(6)

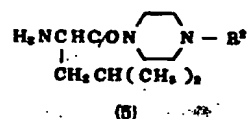
ミノ酸のアミノ基の保護基を表わす。)
で表わされるロイシン誘導体またはその反応性誘導体を一般式(3)



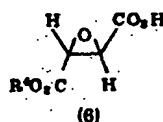
(式中R³は前記と同じ意味を示す。)
で表わされるアミン誘導体に反応させて一般式(4)



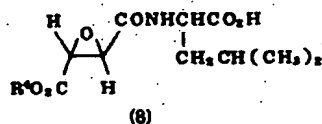
(式中R²およびR³は前記と同じ意味を示す。)
で表わされる化合物とした後、通常の方法により保護基を除去することによって得られる一般式(5)



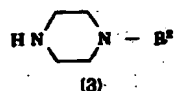
(式中R²は前記と同じ意味を示す。)



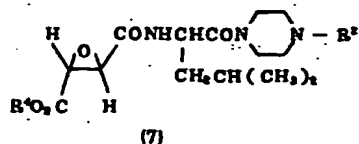
(式中R¹は前記と同じ意味を示す。)
で表わされるトランス-エポキシコハク酸モノエステルまたはその反応性誘導体をロイシンと反応させて得られる一般式(8)



(式中R¹は前記と同じ意味を示す。)
で表わされるエポキシコハク酸ロイシン誘導体またはその反応性誘導体を一般式(3)



(式中R³は前記と同じ意味を示す。)
で表わされるアミン誘導体と反応させて一般式(7)



(7)

(式中 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を示す。)

で表わされる化合物として得られる。

一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との縮合反応、一般式(5)の化合物と一般式(6)の化合物との縮合反応、および一般式(8)の化合物と一般式(3)の化合物との縮合反応は、通常の酸クロライド法あるいは、公知の縮合剤たとえば N -ヒドロキシコハク酸イミドと N , N -ジシクロヘキシルカルボジイミドの共存下、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中重塩でおこなわれる。

一般式(7)で表わされる化合物のエステル残基は常法によるアルカリ加水分解することにより対応するカルボン酸に容易に変換される。

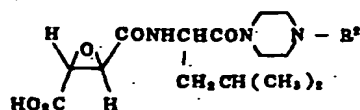
毒性塩が心筋梗塞治療剤として有用であることは実験的心筋梗塞モデルに対して、優れた予防ならびに治療効果を有することによつて示される。すなわちウサギあるいはイヌの実験的心筋梗塞症に対して $1 \sim 400 \text{ mg/kg}$ を投与した場合に著しい予防ならびに治療効果を示す。たとえばウサギに $80 \sim 200 \text{ mg/kg}$ を投与した場合、無投与の場合に比較して明白な梗塞抑制効果がみられる。

また、本発明の化合物はマウスにおける急性毒性試験により、生体に対して安全性の高い物質であることがわかる。

本発明における一般式(1)の化合物およびその無毒性塩の投与量は、心筋梗塞症の症状の程度によつて異なるが、通常は1日約 $100 \text{ mg} \sim 1 \text{ g}$ を患者に投与すればよい。

一般式(1)で表わされる化合物およびその塩は、これを心筋梗塞治療剤として用いる場合、通常は製剤的担体と共に製剤組成物の形態とされる。担体としては、使用形態に応じた薬剤を調製するのに通常使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢

一般式(1)の R^1 が水素原子である一般式(9)



(9)

(式中 R^2 は前記と同じ意味を示す。)

で表わされる化合物は、一般式(7)で表わされる化合物のエステル基を加水分解せしめることによつて得られる。

このようにして得られたピペラジン誘導体は、所望により通常の方法でナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、さらには、トリアルキルアミン、ジベンジルアミン、 N -低級アルキルピペリジン、 N -ベンジル- β -フェネチルアミンなどの無毒性塩とすることができる。

さらに他の観点からみれば、本発明は一般式(1)によつて表わされる化合物あるいはその無毒性塩類を有効成分とする心筋梗塞症の予防および治療剤である。

本発明における一般式(1)の化合物およびその無

剤等の希釈剤あるいは賦形剤が用いられる。

投与形態としては、注射剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、錠剤などいずれの形態でも可能である。

錠剤の形態として用いるに際しては担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖液、デンプン、炭酸カルシウム、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、ブドウ糖、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、ステアリン酸塩、ホウ酸末、固体ポリエチレングリコール等の滑沢剤等この分野で広く用いられているものを使用することが出来る。更に必要に応じて糖衣錠、ゼラチン被包錠、フィルムコーティング錠等にすることが出来る。

注射剤として調製される場合には、希釈剤として、例えば水、エチルアルコール、プロピレング

リコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等をあげることが出来る。この際、等張性の溶液を調製するのに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを含有させてもよく、また、通常の溶解補助剤、緩衝剤、無菌化剤、保存剤等を必要に応じて含有させてもよい。

(実施例)

本発明における一般式(II)の化合物の製造方法およびその無毒性塩が心筋梗塞モデルに対して優れた予防ならびに治療効果を示し、安全性が高いことを示す試験例を挙げて本発明を具体的に説明する。ただし下記の実施例および試験例は、本発明を制限しようとするものではない。

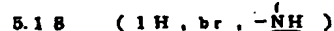
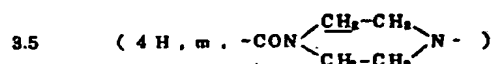
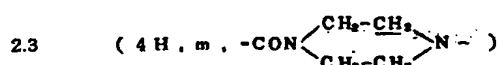
実施例1

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン・1水和物(9.96g)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(4.6g)の塩化メチレン(100ml)溶液に氷冷下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(8.24g)の塩化メチレン(50ml)溶液を1時間で滴下した。室温で4時間攪拌した後、再び

氷冷して1-(ジフエニルメチル)ピペラジン(10.08g)の塩化メチレン(50ml)溶液を20分で滴下し、室温にて一晩攪拌した。析出物を伊別後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて不溶成分を再度伊別した後、伊液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して粗反応混合物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(展開溶媒:クロロホルム次いでクロロホルム:メタノール=50:1)して(a)-1-(4-ジフエニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを無色無定形物質として16.5g(収率89%)を得た。

NMR(CDC₂H₂) δ ;

0.86	(3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH-})$
0.92	(3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH-})$
1.38	(9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$)
1.3-1.9	(8H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)



氷冷下酢酸エチル(300ml)に塩化水素ガスを導入、飽和させた後、上記で得た(a)-1-(4-ジフエニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチル(16.5g)の酢酸エチル(80ml)溶液を10分間で滴下した。室温にて2時間攪拌した後そのまま減圧下溶媒及び残留塩化水素を留去して4-ジフエニルメチル-1-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリドを淡黄色結晶として15.6g(収率:定量的)を得た。

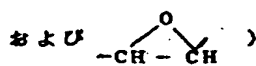
トランス-エポキシコハク酸モノエチル(5.68g)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(4.08g)

の塩化メチレン(100ml)溶液に氷冷下N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(7.31g)の塩化メチレン(50ml)溶液を1時間で滴下した。室温で4時間攪拌した後、再び氷冷して上記で得た4-ジフエニルメチル-1-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリド(15.6g)を加え、次いでトリエチルアミン(7.9g)を5分間で滴下し、室温にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して残渣に酢酸エチル(250ml)を加えて不溶成分を伊別後、伊液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して粗反応混合物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(展開溶媒:クロロホルム次いでクロロホルム:メタノール=50:1)して、トランス-3-[(a)-1-(4-ジフエニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを淡黄色無定形物質として13.3g(収率74%)を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 1750, 1630, 890

NMR(CDC₃) δ :

- 0.90 (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{CH-})$
 0.94 (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{CH-})$
 1.26 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)
 1.4-1.8 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
 2.4 (4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-})$
 3.6-3.8 (6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}$



- 4.30 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)
 4.34 (1H, s, $-\text{CHAr}_2$)
 5.08 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO-}$)
 7.2-7.8 (11H, m, Ar-H および NH-)

上記で得たトランス-3-[(a)-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(13.2g)のエタノール

7.2-7.6 (10H, m, 芳香族プロトン)

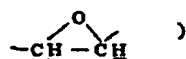
上記ナトリウム塩を当量の0.1N-塩酸に加え、放置して析出した白色結晶をろ取し、冷水で洗浄し、減圧下乾燥して対応する遊離酸を得た。

mp. 129-132°C (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 1640, 890

NMR(CD₃OD) δ :

- 0.90 (6H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)
 1.4-1.7 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)
 2.5 (4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-})$
 3.3-3.8 (6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}$



- 4.36 (1H, s, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)
 4.8 (1H, m, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO-}$)
 7.1-7.3 (10H, m, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)

MS m/e : 480($M^+ + 1$), 479(M^+), 167(100%)

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5$ として

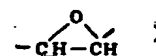
特開昭57-169478(6)

(70ml) 溶液に氷冷下0.48N-水酸化ナトリウム-エタノール溶液(54.2ml)を滴下した。室温で3時間攪拌した後、溶液を減圧下留去し、さらに減圧下よく乾燥してトランス-3-[(a)-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として12.4g(収率95%)を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 1630, 900

NMR(CD₃OD) δ :

- 0.92 (6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$)
 1.4-1.7 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
 2.4 (4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-})$
 3.4-3.7 (6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}$



- 4.30 (1H, s, $-\text{CHAr}_2$)
 5.0 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO-}$)

理論値 : C:67.62, H:6.94, N:8.76

実験値 : C:67.45, H:7.05, N:8.55

実施例 2

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン・1水和物(8.92g)と1-ベンジルピペラジン(6.30g)とを(a)-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを得たのと同様にして縮合させ、(a)-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを無色無定形物質として8.06g(収率58%)を得た。

NMR(CDC₃) δ :

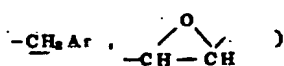
- 0.92 (6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$)
 1.1-1.9 (12H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{C-}, -\text{CH}_2-\text{CH}-$)
 2.28-2.52 (4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-})$
 3.30-3.72 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{Ar}, -\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-})$

4.52 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)5.20 (1H, m, $-\text{NH}-$)

7.20 (5H, s, 芳香族プロトン)

上記で得た(a)-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチル(123g)より、4-ジフエニルメチル-1-L-ロイシンピペラジン=ジヒドロクロリドを得たのと同様にして、4-ベンジル-1-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリドを淡黄色粉末として10.7g(収率94%)を得た。

このものの少量を2当量のトリエチルアミンと処理し、対応する遊離塩基を得、NMRにより4-ベンジル-1-L-ロイシルピペラジンと確認した。

NMR(CDC₃) δ;0.94 (6H, d, J=7Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)1.36 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)1.90 (1H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)0.92 (6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)1.1~1.7 (6H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-, -\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)2.38 (4H, m, $-\text{CON}-\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}-\text{N}-$)3.3~3.7 (8H, m, $-\text{CON}-\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}-\text{N}-$)4.15 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)4.82 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)6.5~6.9 (1H, m, $-\text{NH}-$)

7.12 (5H, s, 芳香族プロトン)

上記で得たトランス-3-[(a)-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(638g)より、トランス-3-[(a)-1-(4-ジフエニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを得たのと同様にして、トランス-3-[(a)-1-

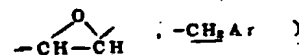
2.15-2.68 (4H, m, $-\text{NH}-, -\text{CON}-\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}-\text{N}-$)3.40-4.00 (7H, m, $-\text{CON}-\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}-\text{N}-, -\text{CH}_2\text{Ar}, -\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

7.44 (5H, s, 芳香族プロトン)

トランス-エポキシコハク酸モノエチル(4.03g)と、上記で得た4-ベンジル-1-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリド(9.12g)とをトランス-3-[(a)-1-(4-ジフエニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを得たのと同様にして結合させ、トランス-3-[(a)-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを淡黄色無定形物質として6.89g(収率63%)を得た。

IR(neat) cm^{-1} ; 1755, 1690, 1640, 900NMR(CDC₃) δ;

-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として6.28g(収率99%)を得た。

IR(KBr) cm^{-1} ; 1615, 890NMR(CD₃OD) δ;0.92 (6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)1.3~1.75 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)2.42 (4H, m, $-\text{CON}-\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}-\text{N}-$)3.3~3.8 (8H, m, $-\text{CON}-\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}-\text{N}-$)4.85 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

7.24 (5H, s, 芳香族プロトン)

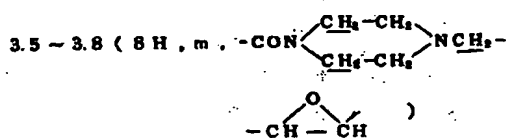
実施例3

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン・1水和物(7.47g)と1-(4-メトキシフエニルメチル)ピペラジン(6.18g)とを、(a)-1-(

4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを得たのと同様にして縮合させ、(a)-1-[4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを無色無定形物質として1.20g(収率95%)を得た。

上記で得た(a)-1-[4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチル(1.20g)より、4-ジフェニルメチル-1-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリドを得たのと同様にして、1-L-ロイシル-4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン=ジヒドロクロリドを白色結晶として、1.1.2g(収率定量的)を得た。

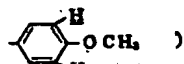
トランス-エガキシコハク酸モノエチル(4.8g)と、上記で得た1-L-ロイシル-4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン=ジヒドロクロリド(1.1.2g)とを、トランス-3-[(a) -

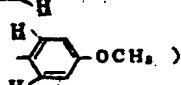


3.92 (3H, s, $-\text{OCH}_3$)

4.38 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)

5.10 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

7.08 (2H, d, )

7.46 (2H, d, )

7.0-7.4 (1H, d, $-\text{NH}-$)

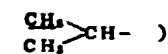
MS m/e . 461 (M^+), 318, 121 (100%)

上記で得たトランス-3-[(a) -1-[4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(5.0g)より、トランス-3-[(a) -1-[4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2

-1-[4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを得たのと同様にして縮合させ、トランス-3-[(a) -1-[4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを無色無定形物質として5.0g(収率38%)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} ; 1750, 1630, 900

NMR (CDCl_3) δ ;

0.94 (3H, d, )

1.00 (3H, d, )

1.32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

1.4-1.7 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)

2.48 (4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)

-カルボン酸ナトリウムを得たのと同様にして、トランス-3-[(a) -1-[4-(4-メトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを白色粉末として4.8g(収率97%)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} ; 1630, 900

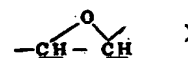
NMR (CD_3OD) δ ;

0.94 (6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)

1.6 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)

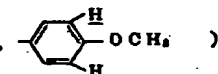
2.46 (4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)

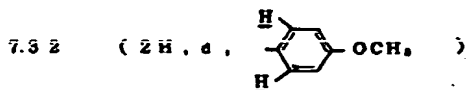
3.3-3.7 (8H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-$



3.80 (3H, s, $-\text{OCH}_3$)

4.9 (1H, m, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}-$)

6.94 (2H, d, )



実施例 4

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン・1水和物 (4.98g) と N-ヒドロキシコハク酸イミド (2.30g) の塩化メチレン (70 ml) 溶液に、氷冷下 N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (4.32g) の塩化メチレン (30 ml) 溶液を滴下し、室温にて 4 時間撹拌した。再び氷冷下 1-(2, 3, 4-トリメトキシシフエニルメチル) ピペラジン=ジヒドロクロリド (6.79g) を加え、次いでトリエチルアミン (8.5 ml) を滴下注入して室温で一晩撹拌した。塩化メチレンを減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加えて不溶成分を伊別し、伊液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下留去して粗反応混合物を粘稠な油状物質として得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 20 : 1) し、(a)-3

ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸 tert-ブチル (9.5g) の酢酸エチル (50 ml) 溶液を加えて、室温にて 2 時間撹拌した。減圧下、酢酸エチル及び過剰の塩化水素ガスを留去して、1-L-ロイシル-4-(2, 3, 4-トリメトキシシフエニルメチル) ピペラジン=ジヒドロクロリドを淡黄色結晶として 8.6g (収率 95%) 得た。

このものの少量を 2 当量のトリエチルアミンと処理し、対応する遊離塩基を得。NMR より 1-L-ロイシル-4-(2, 3, 4-トリメトキシシフエニルメチル) ピペラジンと確認した。

NMR (CDCl₃) δ :

0.92	(6H, d, J=7.5Hz, (CH ₃) ₂ CH-)
1.35	(2H, m, -CH ₂ -CH-)
1.90	(1H, m, -CH ₂ -CH-)
2.43	(4H, m, -CON< $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix}$ >N-)

特開昭57-169478(9)

-メチル-1-[4-(2, 3, 4-トリメトキシシフエニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸 tert-ブチルを無色の粘稠な油状物質として 9.5g (収率 99%) 得た。

NMR (CDCl₃) δ :

0.92	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
1.13~1.84	(12H, m, (CH ₂) ₄ C-, -CH ₂ -CH-)
2.30~2.60	(4H, m, -CON< $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix}$ >N-)
3.24~3.68	(6H, m, -CON< $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix}$ >N-CH ₂ Ar)
3.84	(9H, m, Ar-OCH ₃ ×3)
4.56	(1H, m, -N-CH-CO-)
5.24	(1H, m, -CONH-)
6.56	(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)
6.90	(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

酢酸エチル (200 ml) に氷冷下塩化水素を導入、飽和させ、上記で得た(a)-3-メチル-1-[4-(2, 3, 4-トリメトキシシフエニルメチル)

3.3~3.7	(6H, m, -CON< $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix}$ >NCH ₂ -)
3.84	(9H, s, Ar-OCH ₃ ×3)
3.93~4.23	(3H, m, NH ₂ -CH-)
6.57	(1H, d, J=9Hz, 芳香族プロトン)
6.93	(1H, d, J=9Hz, 芳香族プロトン)

トランス-エポキシコハク酸モノエチル (1.24g) 及び N-ヒドロキシコハク酸イミド (0.89g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、氷冷下 N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.60g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を滴下し、室温にて 4 時間撹拌した。再び氷冷下、上記で得た 1-L-ロイシル-4-(2, 3, 4-トリメトキシシフエニルメチル) ピペラジン=ジヒドロクロリド (3.52g) を加え、次いでトリエチルアミン (4.4 ml) を注入して室温にて一晩撹拌した。塩化メチレンを減圧下留去した後酢酸エチルを加えて不溶物を伊別し、伊液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下留去して、粗反応混合物を橙黄色粘稠な油状物質として 4g 得た。c

のものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製（展開溶媒：クロロホルム：メタノール＝50：1）し、トランス-3-[(a)-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを無色の粘稠な油状物質として、3.05 g（収率75.3%）を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1685, 1630, 900

NMR (CDCl_3) δ :

- 0.93 (6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$)
 1.1~1.7 (6H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-, -\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 2.40 (4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)
 3.3~3.7 (8H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-$,
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array}$)
 3.8 (9H, s, $\text{Ar}-\text{OCH}_3 \times 3$)

- 0.92 (6H, d, $J=7\text{Hz}$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$)
 1.3~1.7 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
 2.4 (4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)
 3.2~3.6 (8H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-$,
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array}$)
 3.74 (9H, m, $\text{Ar}-\text{OCH}_3 \times 3$)
 4.8 (1H, m, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}-$)
 6.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)
 6.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)
 8.04* (1H, m, $-\text{NHCO}-$)
 (* $\text{DMSO}-d_6$ 中.)

上記ナトリウム塩を当量の0.1N-塩酸に加えて、体積が半分になるまで濃縮し、放置して析出した白色結晶を採取し、冷水、エタノールの順に洗浄し、減圧下乾燥して対応する遊離酸を得た。

特開昭57-169478 (10)

- 4.16 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)
 4.84 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)
 6.35~7.0 (3H, m, $-\text{NHCO}-$, 芳香族プロトン)
 MS (m/e) - 522 ($M^+ + 1$), 181 (100%)

上記で得たトランス-3-[(a)-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(2.38 g)のエタノール(20 ml)溶液に氷冷下0.48N-水酸化ナトリウム-エタノール溶液(9.48 ml)を加えて、室温で2.5時間撹拌した。減圧下エタノールを蒸去し、水を加えて、不溶成分をセライトを通して分別し、母液を減圧下濃縮乾燥して、トランス-3-[(a)-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として2.31 g（収率98%）を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1390, 900

NMR (CD_3OD) δ :

- mp 190~192 $^{\circ}\text{C}$ (分解)
 IR (KBr) cm^{-1} : 1650, 900
 NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ :
 0.84 (6H, d, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$)
 1.3~1.7 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
 2.4 (4H, m, $-\text{CO} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)
 3.3~3.7 (17H, m, $-\text{CO} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-$,
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array}$,
 CH_3O OCH_3
 OCH_3 OCH_3)
 4.6 (1H, m, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}-$)
 6.3 (1H, br, $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{NH}-$)
 6.48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)
 6.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)
 8.3 (1H, br, $-\text{NH}-$)

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$ として

理論値% C: 58.41, H: 7.15, N: 8.51

実験値% C: 58.37, H: 7.23, N: 8.40

実施例5

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン・1水和物(7.47g)と1-エチルピペラジン(3.42g)とを(a)-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを得たのと同様にして縮合させ、(a)-1-(4-エチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを無色の粘稠な液体として6.4g(収率65%)を得た。

NMR(CDC₃) δ ;

0.88	(3H, d, $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} > \text{CH}-$)
0.94	(3H, d, $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} > \text{CH}-$)
1.04	(3H, t, J=7Hz, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$)
1.38	(9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)
1.3-1.8	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
2.30	(6H, m, $-\text{CON} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} > \text{N}-\text{CH}_2-$)

カルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを淡黄色無定形物質として、5.9g(収率82%)を得た。

IR(KBr) cm^{-1} ; 1750, 1630, 890

NMR(CDC₃) δ ;

0.96	(3H, d, $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} > \text{CH}-$)
1.02	(3H, d, $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} > \text{CH}-$)
1.12	(3H, t, J=8Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$)
1.34	(3H, t, J=7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
1.4-1.8	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
2.52	(6H, m, $-\text{CON} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} > \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
3.7	(6H, m, $-\text{CON} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} > \text{N}-$ $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{smallmatrix}$)
4.38	(2H, q, J=7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
5.12	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)
7.14, 7.40	(1H, m, br, $-\text{NH}-$)

3.40 (4H, m, $-\text{CON} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} > \text{N}-$)

4.40 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

5.10 (1H, br, $-\text{NH}-$)

上記で得た(a)-1-(4-エチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチル(6.4g)より、4-ジフェニルメチル-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリドを得たのと同様にして、4-エチル-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリドを白色結晶として6.0g(収率 定量的)を得た。

トランス-エポキシコハク酸モノエチル(3.13g)と、上記で得た4-エチル-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリド6.0gとを、トランス-3-[(a)-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを得たのと同様にして縮合させ、トランス-3-[(a)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル

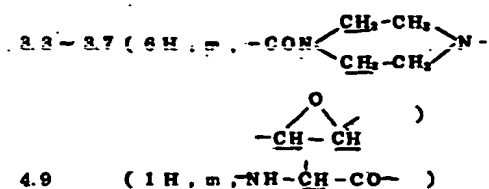
MS, m/e; 369(M⁺), 228, 113, 84(100%)

上記で得たトランス-3-[(a)-1-(4-エチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(5.9g)より、トランス-3-[(a)-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを得たのと同様にして、トランス-3-[(a)-1-(4-エチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを白色粉末として5.1g(収率88%)を得た。

IR(KBr) cm^{-1} ; 1620, 900

NMR(CD₃OD) δ ;

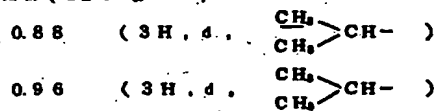
0.96	(6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)
1.12	(3H, t, J=8Hz, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$)
1.6	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
2.5	(6H, m, $-\text{CON} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} > \text{N}-\text{CH}_2-$)



実施例 6

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン・1水和物 (7.47g) と 1-シンナミルピペラジン (8.06g) とを (a)-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを得たのと同様にして縮合させ、(a)-1-(4-シンナミルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチルを無色無定形物質として 1.07g (収率 86%) 得た。

NMR (CDCl₃) δ :

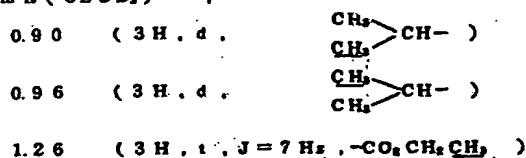


量的) 得た。

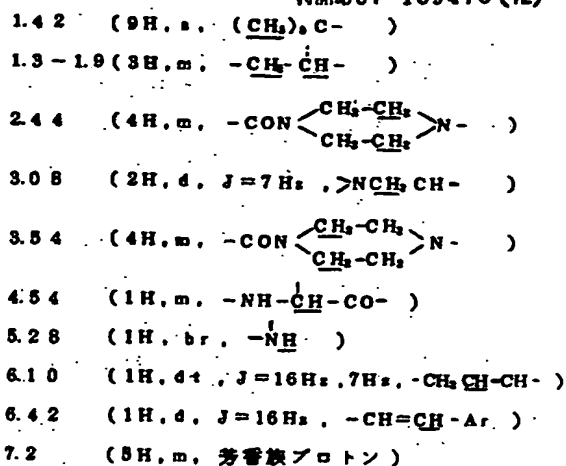
トランス-3-[(a)-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチルを得たのと同様の方法により、上記で得た 4-シンナミル-1-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリド (1.00g) とトランス-エポキシコハク酸モノエチル (4.13g) とを縮合させてトランス-3-[(a)-1-(4-シンナミルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチルを淡黄色無定形物質として 8.1g (収率 69%) 得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1630

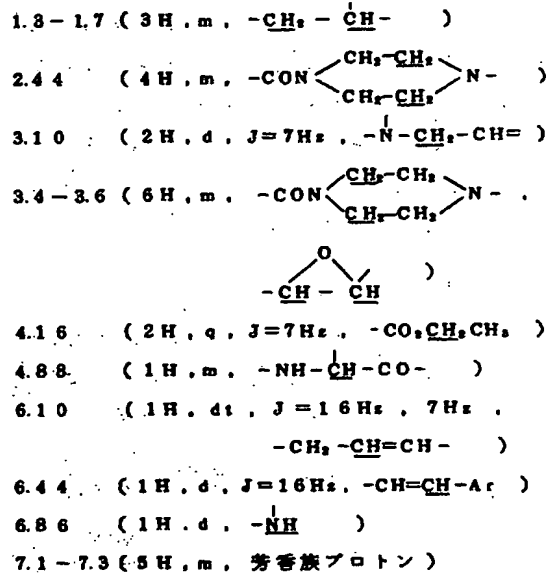
NMR (CDCl₃) δ :



特開 57-169478 (12)



4-ジフェニルメチル-1-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリドを得たのと同様にして、上記で得た (a)-1-(4-シンナミルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.07g) より、4-シンナミル-1-L-ロイシルピペラジン=ジヒドロクロリドを淡黄色結晶として 1.00g (収率 定



上記で得たトランス-3-[(a)-1-(4-シンナミルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチル (8.0g) より、実施例 1 に示された方法と同様にして、トランス-3-[(b)-

実施例7

1 - (4 - シンナミルピペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチルカルバミール] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として 7.6 g (収率 96%) 得た。

IR (KBr) cm^{-1} ; 1620, 890

NMR (CD₃OD) δ ;

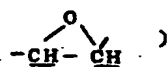
0.94 (6H, d, (CH₃)₂CH -)

1.4 - 1.7 (3H, m, -CH₂-CH -)

2.48 (4H, m, -CON < $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{N} -$)

3.12 (2H, d, J=7Hz, -NCH₂CH=)

3.2 - 3.6 (6H, m, -CON < $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{N} -$)



4.8 (1H, m, -NH-CH-CO -)

6.12 (1H, d, J=16Hz, 7Hz, -CH₂-CH=CH -)

6.48 (1H, d, J=16Hz, -CH=CH-Ar)

7.1 - 7.3 (5H, m, 芳香族プロトン)

0.96 (6H, m, (CH₃)₂CH -)

1.46 (9H, s, (CH₃)₃C -)

1.4 - 1.8 (3H, m, -CH₂-CH -)

3.64 (8H, m, -CON < $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{N} -$)

4.65 (1H, m, -NH-CH-CO -)

5.28 (1H, br, -NHCO -)

6.62 - 8.08 (4H, m, 芳香族プロトン)

氷冷下酢酸エチル (200 ml) に塩化水素ガスを導入、飽和させ、上記で得た (a) - 3 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] ブチルカルバミール tert - ブチル (16.0 g) を少しずつ加えて 30 分間攪拌した。減圧下溶媒及び塩化水素を留去して得られた白色粉末に 200 ml の水を加えて溶解させ、酢酸エチルで洗浄の後重曹水を加えて、pH 8 とし食塩を加えて酢酸エチルで 100 ml ずつ 3 回抽出し、芒硝で乾燥後減圧下溶媒留去して 1 - L - ロイシル - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジンを 9.16 g (収率 78.0

100%) 及び N - ヒドロキシコハク酸イミド (5.76 g) の酢酸エチル (150 ml) 溶液に氷冷下 N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (10.3 g) の酢酸エチル (40 ml) 溶液を滴下し、室温にて 3 時間攪拌した。再び氷冷し、1 - (2 - ピリジル) ピペラジン (8.16 g) を加えて、室温にて一晩攪拌した。析出物を分別し、伊液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧下留去して粗反応混合物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (展開溶媒 ; 塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) して (a) - 3 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] ブチルカルバミール tert - ブチルを 16.1 g (収率 85.6%) 得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 1710, 1640, 1600, 775, 730

NMR (CDCl₃) δ ;

%) 得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3350, 2950, 1635, 770, 725

NMR (CDCl₃) δ ;

0.96 (6H, m, (CH₃)₂CH -)

1.4 (3H, m, -CH₂-CH -)

2.7 (2H, br, -NH₂)

3.64 (9H, m, -CON < $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{N} -$)

および -NH-CH-CO -)

6.68 - 8.20 (4H, m, 芳香族プロトン)

トランス - エポキシコハク酸モノエチル (3.03 g) 及び N - ヒドロキシコハク酸イミド (2.18 g) の酢酸エチル (75 ml) 溶液に氷冷下 N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (3.90 g) の酢酸エチル (10 ml) 溶液を滴下し、室温にて一晩攪拌した。再び氷冷し、上記で得た 1 - L - ロイシル - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン (5.22 g) の酢酸エチル (10 ml) 溶液を加えて室温にて

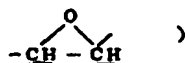
一晚攪拌した。析出物質を分別し、母液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下溶解蒸去して粗反応混合物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製（展開溶媒：酢酸エチル）して、トランス-3-[(a)-3-メチル-1-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを淡黄色固体物質として7.01g（収率92%）を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1740, 1640, 900, 770

NMR (CDCl₃) δ :

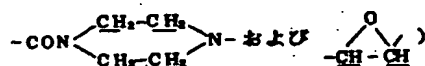
0.96 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
1.34 (3H, t, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
1.6 (3H, m, -CH₂-CH-)

3.56~3.74 (10H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)



4.24 (2H, m, -CO₂CH₂-)
5.08 (1H, m, -NH-CH-CO-)

2.98, 3.28 および 3.46 (10H, m,)



4.65 (1H, m, -NH-CH-CO-)

6.6, 7.36, 7.9 および 8.1 (5H, m, -NHCO-, 芳香族プロトン)

実施例 8

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン-1水和物（125g）と1-(2-ピリミジニル)ピペラジン（8.21g）とを(a)-3-メチル-1-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸 tert-ブチルを得たのと同様にして縮合させ、(a)-3-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸 tert-ブチルを13.4g（収率71%）を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1630, 1590,

800

HNMR57-169478(14)

0.03, 7.19, 7.32 および 9.90 (3H, m, -NHCO-

芳香族プロトン)

トランス-3-[(a)-1-[4-(2-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを得たのと同様の方法により、上記で得たトランス-3-[(a)-1-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル（6.70g）より、トランス-3-[(a)-1-[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニル]-3-メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として6.80g（収率 定量的）を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1660~1590, 900, 770

NMR (DMSO-d₆) δ :

0.90 (6H, m, (CH₃)₂CH-)

1.44 (3H, m, -CH₂-CH-)

NMR (CDCl₃) δ :

1.00 (6H, m, (CH₃)₂CH-)

1.5 (9H, s, (CH₃)₃C-)

1.4~1.8 (3H, m, -CH₂-CH-)

4.0 (6H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)

4.84~5.47 (2H, br, -CONH-, -NH-CH-CO-)

6.8, 8.68 (3H, m, 芳香族プロトン)

上記で得た(a)-3-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸 tert-ブチル（13.3g）より、1-L-ロイシル-4-(2-ピリジル)ピペラジンを得たのと同様にして、1-L-ロイシル-4-(2-ピリミジニル)ピペラジンを9.76g（収率 定量的）を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 2960~2940, 1630,

1590, 800

NMR (CDCl₃) δ :

0.99 (6H, m, (CH₃)₂CH-)

1.4 (3H, m, -CH₂-CH-)

1.70 (2H, m, NH_2)
 3.92 (9H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$,
 $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)
 6.75, 8.59 (3H, m, 芳香族プロトン)

トランス-エボキシコハク酸モノエチル (3.52
 度) と、上記で得た 1-L-ロイシル-4-(2-
 -ピリミジニル) ピペラジン (6.10 度) とをトランス-3-[(a)-3-メチル-1-{4-(2-
 -ピリジニル) ピペラジン-1-イルカルボニル} プ
 テルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸
 エチルを得たのと同様の方法により縮合させ、ト
 ランス-3-[(a)-3-メチル-1-{4-(2-
 -ピリミジニル) ピペラジン-1-イルカルボニル} プ
 テルカルバモイル] オキシラン-2-カル
 ボン酸エチルを 8.50 度 (収率 9.21%) 得た。

IR (KBr) cm^{-1} ; 1745, 1630, 1583,

900, 800

NMR (CDCl_3) δ ;

3-[(a)-3-メチル-1-{4-(2-ピリミ
 ジニル) ピペラジン-1-イルカルボニル} プ
 テルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸ナ
 トリウムを淡黄色粉末として、7.60 度 (収率 定
 量的) 得た。

IR (KBr) cm^{-1} ; 1680-1600, 1580,

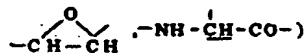
900, 800

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ;

0.96 (6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$)

1.6 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)

3.20, 3.50, 3.66 (11H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$



5.0 (1H, m, $-\text{NHCO}-$)

6.90, 8.72 (3H, m, 芳香族プロトン)

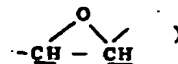
上記ナトリウム塩 (518 度) に当量の 0.1 N-
 塩酸を加えて中和したのち、これを酢酸エチルで
 抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶
 媒を留去して、対応する遊離酸を得た。(収率

0.98 (6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$)

1.36 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

1.6 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)

3.8 (10H, m, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$



4.36 (2H, m, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

5.12 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

6.70, 8.52 (3H, m, 芳香族プロトン)

7.18 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CO}-$)

上記で得たトランス-3-[(a)-3-メチル-
 1-{4-(2-ピリミジニル) ピペラジン-1-
 -イルカルボニル} プテルカルバモイル] オキシ
 ラン-2-カルボン酸エチル (8.00 度) より、ト
 ランス-3-[(a)-3-メチル-1-{4-(2-
 -ピリジニル) ピペラジン-1-イルカルボニル} プ
 テルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン
 酸ナトリウムを得たのと同様にして、トランス-

449 度, 92%) 白色結晶 (mp 83.5~86°C (分
 解))

IR (KBr) cm^{-1} ; 1740, 1630, 1590

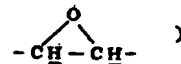
900, 800

NMR (CDCl_3) δ ;

0.96 (6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$)

1.54 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)

3.68 (10H, m, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$



4.96 (1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)

6.46, 8.10 (3H, m, 芳香族プロトン)

7.24 (1H, m, $-\text{NHCO}-$)

9.90 (1H, br, $-\text{CO}_2\text{H}$)

MS (m/e) 391 (M^+), 347, 122, 86 (100%)

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5$ として

理論値%; C: 55.23, H: 6.44, N: 17.89

実験値%; C: 55.01, H: 6.51, N: 17.62

試験例 1

実験的心筋梗塞症に対する作用

体重2.5g前後の白色雄性ウサギをペントバルビタールナトリウム(35mg/kg, i.v.)で麻酔後、人工呼吸下に開胸して左前下行枝(起始部から約7mm下部)を結紮した。24時間後に心臓を摘出し、心尖部から結紮部までの心筋を2mm厚のスライスにした後フォスフォリラーゼ反応による梗塞病巣の染め分けを行ない壊死部の面積%を算出した。薬物は、結紮5分前(T/2mg/kg, i.v.)、結紮直後から1時間後まで(T/4mg/kg/hr, 点滴)、結紮2時間後(T/8mg/kg, i.v.)および結紮3時間後(T/8mg/kg, i.v.)に投与した。投与薬物は生理食塩水溶液として用いた。難溶性の場合はナトリウム塩として用いた。対照群には、生理食塩水のみを投与した。(Tは全投与量)

その結果、表1に示すように、薬物無投与のコントロール群は14.9%の壊死率を示すのに対して、本発明の薬剤投与群においては1.05~11.9%の壊死率と著明な壊死抑制効果が認められた。

表 1

化 合 物	投与量 (mg/kg, i.v.)	例数	壊死率 (mean±S.E.%)	抑制率 (%)	LD ₅₀ マウス (mg/kg, i.v.)
薬物無投与の コントロール群	—	20	14.9±0.7	—	—
1	80	8	11.2±0.5	24.8	174
2	200	8	11.9±0.6	20.1	MLD>1125
3	200	8	11.9±0.8	20.1	MLD>1125
4	200	8	10.8±0.9	29.5	MLD>1125
5	200	8	11.8±0.9	20.8	MLD>1125
6	100	8	11.1±0.6	25.5	MLD-1000 ~1125
7	200	8	11.6±0.7	22.1	MLD>1125
8	200	8	11.1±0.8	25.5	MLD>1125
薬物無投与の コントロール群	—	20	14.6±1.0	—	—
塩酸プロプラノ ロール (インデラル®) (インデラル®)	1 2 4	8 7 8	13.7±1.1 11.2±1.0 10.7±1.1	6.2 23.3 26.7	28
塩酸ベラパミル (生理食塩水に 溶解)	2	10	11.0±1.3	24.7	15

試験例 2

急性毒性試験

体重20~28gのddN系雄性マウスを用いた。薬物は尾静脈より投与した。

その結果、表1に示すように本発明の薬剤は1g/kgまで投与しても被験動物には何らの症状変化も観察されないものが多く、安全性が高いことが確認された。

実施例 9

製剤例(錠剤)

1錠(220mg)中下記成分を含有するフィルムコーティング錠とする。

トランス-3-[(6)-3-メチル-1-(4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム 50mg

乳 糖 100mg

結晶セルロース 50mg

ステアリン酸マグネシウム 1mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 15mg

ヒドロキシプロピルセルロース 4mg

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同処方によりフィルムコーティング錠とすることが可能である。

実施例 10

製剤例(顆粒)

顆粒1g中下記成分を含有する。

トランス-3-[(a)-1-(4-ジフェニル
メチルピペラジン-1-イルカルボニル)-3-
メチルブチルカルバモイル]オキシラン-2-
カルボン酸ナトリウム 200mg

乳 糖 500mg

トウモロコシデンプン 300mg

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同処方により顆粒とすることが可能である。

実施例 11

製剤例 (注射剤)

1 アンプル中下記成分を含有する。

トランス-3-[(a)-3-メチル-1-
[4-(2,3,4-トリメトキシフェ
ニルメチル)ピペラジン-1-イルカル
ボニル]ブチルカルバモイル]オキシラ
ン-2-カルボン酸ナトリウム 100mg

リン酸-水素カリウム緩衝液 (0.4M溶液) 1ml

上記成分に無菌蒸留水を10mlとなるように加える。

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同処方により注射剤とすることが可能で

ある。

出願人 日本ケミファ株式会社

代理人 弁理士 井 坂 實 夫

第1頁の続き

⑤Int. Cl.³ 識別記号 庁内整理番号
(C 07 D 405/12
303/00
239/00)

- ⑦発明者 神代敏郎
三郷市彦川戸1-170
- ⑦発明者 岡添孝
三郷市彦川戸1-170
- ⑦発明者 熊倉宏一
栃木県下都賀郡大平町川連492
- ⑦発明者 真崎光夫
千葉市真砂5-11-6

手続補正書 (自発)

昭和56年12月28日

特許庁長官 島田 春 樹 殿

1 事件の表示

昭和56年特許願第55116号

2 発明の名称

ピペラジン誘導体

3 補正をする者

事件との関係 出願人

住所 東京都千代田区岩本町2丁目2番5号

名称 日本ケミファ株式会社

代表者 山口 明

4 補正命令の日付 自発

5 補正により増加する発明の数 1

6 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」の欄及び「発明の
詳細な説明」の欄。

2 補正の内容

- (1) 特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。

2 004485の「特許請求の範囲」を訂正する

- (2) 同第12頁最下行から6行目に「ミンなどの無毒性塩とすることができる。」とあるのを「ミン、 α -フェニルアミン、1-(1-ナフチル)エチルアミンさらには塩酸、臭酸、硝酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸などの薬学的許容な無毒性塩とすることが出来る。また、前述の方法 (Tetrahedron, 1980年, 36(1)巻, 87-90頁) に準じて合成した光学活性なトランス-エポキシコヘタ酸モノエステル(4)、即ち(2R, 3R)-エポキシコヘタ酸モノエステルまたは(2R, 3

R)-エポキシコヘタ酸モノエステルを用いて前記製造方法により光学活性なエポキシコヘタ酸基を有する本発明化合物(1)が得られる。」と訂正する。

- (3) 同第15頁6行目に「80」とあるのを「40」に訂正する。

- (4) 同第58頁の最下行の後に行を換えて次文を挿入する。

「実施例9

(2R, 3R)-エポキシコヘタ酸ジエチル(1589)のエタノール(100ml)溶液に氷冷条件下に水酸化カリウム(269)のエタノール(100ml)溶液を滴下した。一夜撹拌した後、氷冷し、沈殿を採取し、冷エタノール、エーテルで洗浄した後減圧乾燥し、(2R, 3R)-エポキシコヘタ酸モノエチルカリウム塩を1489(収率81%)得た。

$[\alpha]_D^{25} = -8.44^\circ$ (C=1, H₂O)

(2R, 3R)-エポキシコヘタ酸モノエチルカリウム塩(1589)を飽和食塩水(75ml)に氷冷下撹拌溶解し、濃硫酸(26ml)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムを乗せたガラスフィルターを通して、N-ヒドロキシコヘタ酸イミド(879)をあらかじめ仕込んだ反応容器に注入した。氷冷撹拌下、15℃以下でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1569)の酢酸エチル(60ml)溶液を滴下し、室温で2時間撹拌後、1-エノロイソル-4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)ピペラジン(2879)の酢酸エチル(60ml)溶液を滴下し、一夜室温で撹拌した。反応液を再び氷冷し、析出物を分別し、酢酸を蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

乾燥後、溶液を減圧留去して、黄色粘稠な油状物質を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50:1)し、(2R, 3R)-3-[(4)-3-メチル-1-(4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル)フタルカルボニル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを無色の粘稠な油状物質として2869(収率75%)得た。

IR(KBr)cm⁻¹: 1755, 1685, 1630, 900

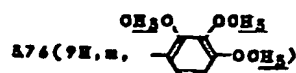
¹HMR(CDCl₃) δ :

0.95(6H, m, (CH₃)₂OH⁻)

1.15-1.76(4H, m, -OH₂OH-, -CO₂CH₂CH₃)

2.59(4H, m, -CO₂CH₂CH₃-)

3.20-3.70(8H, m, -CO₂CH₂CH₃-
-OH₂OH-)



576(9H, m, $-\text{OCH}_3$)
 410(2H, q, $J=15\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)
 476(1H, m, $-\text{NHCOO}-$)
 440(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)
 475(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)
 484(1H, d, $J=7\text{Hz}$, $-\text{NHCOO}-$)

$[\alpha]_D = -5.19^\circ$ ($C=1.0$
 エタノール)

上記で得た(2R, 3R) - 5 - [(4-3-メチル-1-(4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルベモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチル(140g)のエチル(50%)溶液に1N硫酸(240cc)を加えて攪拌した後、水層を分取し、減圧蒸去して、(2R, 3R) -

462(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

492(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

552(1H, d, $J=7\text{Hz}$, $-\text{NHCOO}-$)

$[\alpha]_D = -4.20^\circ$ ($C=1.0$ 1N H_2SO_4)

(2R, 3R) - 5 - [(4-3-メチル-1-(4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルベモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチル(140g)のエタノール(100cc)溶液に水冷下0.48N-水酸化ナトリウム-エタノール溶液(559cc)を加えて、室温で2.5時間攪拌した。減圧下エタノールを蒸去し、水を加えて不溶成分を分別し、伊液を減圧下濃縮乾燥して、(2R, 3R) - 5 - [(4-3-メチル-1-(4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボ

特開257-169478(19)

5 - [(4-3-メチル-1-(4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルベモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチル $1/2$ 硫酸塩を無色結晶として150g(収率98%)得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 1745, 1645, 695

NMR(DMSO- d_6 + D_2O) δ :

090(6H, m, $(\text{OCH}_3)_2\text{OH}-$)

122(3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OH}$)

15~175(3H, m, $-\text{CH}_2\text{OH}-$)

26~30(4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$)

32~59(17H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$)

407(2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)

462(1H, m, $-\text{NHCOO}-$)



ニル)ブチルカルベモイル)オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として155g(収率98%)得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 1620, 900

NMR(DMSO- d_6) δ :

090(6H, m, $(\text{OCH}_3)_2\text{OH}-$)

150~170(3H, m, $-\text{CH}_2\text{OH}-$)

255(4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$)

300~370(8H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$)

576(9H, m, $-\text{OCH}_3$)
 470(1H, m, $-\text{NHCOO}-$)

444(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

488(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

508(1H, d, $-\text{NHCOO}-$)

$[\alpha]_D = -4.58^\circ$ ($C=1.0$, H_2O)

(2H, 5H) - 3 - [(4) - 3 - メ
 テル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリ
 メトキシフェニルメチル) ピペラジ
 ン - 1 - イルカルボニル} プタルカルバ
 モイル] オキシラン - 2 - カルボン酸
 エテル (1.04g) のアセトン (4ml)
 溶液にシウ酸・2水和物 (0.25g)
 のアセトン (2ml) 溶液を加え、析出
 する結晶を採取し、乾燥すると、(2
 H, 5H) - 3 - [(4) - 3 - メテル -
 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキ
 シフェニルメチル) ピペラジン - 1 -
 イルカルボニル} プタルカルバモイル]
 オキシラン - 2 - カルボン酸エテルシ
 ウ酸塩を無色結晶として0.99g
 (収率81%) 得た。

m.p. 152-155° (分解)

IR(KBr) cm^{-1} : 1750, 1640, 900


NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ :

0.67(4H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ -)

1.22(5H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

1.50~1.70(5H, m, $-\text{CH}_2\text{OH}$ -)

2.50~2.90(4H, m, $-\text{OOH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-$)

3.80~4.90(17H, m, $-\text{OOH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-$,
 $-\text{OH}-\text{OH}-$, )

4.16(2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

4.72(1H, m, $-\text{NH}\text{OH}\text{OO}-$)

4.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

7.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

δ 6.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NH}\text{OH}\text{OO}-$)

$(\alpha)_D = -32.6^\circ$ ($C=0.99$, H_2O)

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_{12}$ として

理論値(%) : C:54.98, H:4.76, N:4.87

実験値(%) : C:54.80, H:4.87, N:4.89

実施例 10

(2H, 5H) - エボキシコヘク酸
 ジエテル (4.09g) のエタノール (55ml)
 溶液に氷冷撹拌下に水酸化カリウム (1.82g)
 のエタノール (55ml) 溶液を滴下した。一夜撹拌
 した後、氷冷し、沈殿を採取し、冷エタ
 ノール、エーテルで洗浄した後減圧乾
 燥し、(2H, 5H) - エボキシコヘク
 酸モノエテルカリウム塩を4.55g
 (収率71%) 得た。

$(\alpha)_D^{25} = +85.2^\circ$ ($C=1$, H_2O)

(2H, 5H) - エボキシコヘク酸
 モノエテルカリウム塩 (4.22g) を
 飽和食塩水 (2.1ml) に氷冷下撹拌溶
 解し、濃塩酸 (2.14ml) を加え、酢
 酸エテル (2.8ml) で抽出し、飽和食
 塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウム
 を乗せたガラスフィルターを通して、
 N - ヒドロキシコヘク酸イミド (2.45

g) をあらかじめ仕込んだ反応容器に
 通過注入した。氷冷撹拌下、15°C 以
 下でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイ
 ミド (4.59g) の酢酸エテル (17ml)
 溶液を滴下し、室温で2時間撹拌後、1-
 L - ロイシル - 4 - (2, 3, 4 - ト
 リメトキシフェニルメチル) ピペラジ
 ン (8.07g) の酢酸エテル (17ml)
 溶液を滴下し、一夜室温で撹拌した。
 反応液を再び氷冷し、析出物を分別し
 酢酸を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、
 硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮を減圧
 除去して、黄色粘稠を油状物質を得た。
 このものをシリカゲルカラムクロマト
 グラフィーにより精製 (展開溶剤: ク
 ロロホルム: メタノール = 5:0:1)
 し、(2H, 5H) - 3 - [(4) - 3 -
 メテル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - ト
 リメトキシフェニルメチル) ピペラジ
 ン - 1 - イルカルボニル} プタルカル

ベモイル)オキシラン-2-カルボン酸エテルを無色の結晶性油状物質として140g(収率67%)を得た。

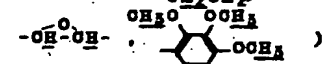
IR(KBr) cm^{-1} : 1755, 1685, 1650, 900

NMR(DMSO- d_6) δ :

390(6H, m, $(\text{OH})_2\text{CH}-$)

108~180(6H, m, $-\text{CH}_2\text{OH}-, -\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}-$)

238(4H, m, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{H}-$)

320~400(17H, m, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{H}-\text{OH}-$, )

422(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)

484(1H, m, $-\text{NHCOO}-$)

678(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

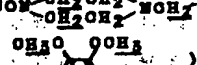
708(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

872(1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCOO}-$)

$[\alpha]_D^{25} = +4.82^\circ$ (C=10 エタノール)

15~175(5H, m, $-\text{CH}_2\text{OH}-$)

26~30(4H, m, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{H}-$)

32~39(17H, m, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{H}-\text{OH}-$, )

424(2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)

484(1H, m, $-\text{NHCOO}-$)

692(1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

722(1H, d, $J=9\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

864(1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCOO}-$)

$[\alpha]_D^{25} = +4.73^\circ$ (C=10, H_2O)

(28, 58) - 5 - (5) - 5 - メ
タル-1 - { 4 - (2, 5, 4 - トリ
メトキシフェニルメタル)ピペラジ
ン-1-イルカルボニル } プタルカルバ
モイル)オキシラン-2-カルボン酸
エテル(184g)のエタノール(

上記で得た(28, 58) - 5 - (5) - 5 - メタル-1 - { 4 - (2, 5, 4 - トリメトキシフェニルメタル)ピペラジン-1-イルカルボニル } プタルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸エテル(184g)のエタノール(11ml)溶液に1N硫酸(413ml)を加えて攪拌した後水層を分取し、減圧蒸去して(28, 58) - 5 - (5) - 5 - メタル-1 - { 4 - (2, 5, 4 - トリメトキシフェニルメタル)ピペラジン-1-イルカルボニル } プタルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸エテル $1/2$ 硫酸塩を白色粉末として152g(収率95%)を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 1745, 1645, 895

NMR(DMSO- d_6 + D_2O) δ :

388(6H, m, $(\text{OH})_2\text{CH}-$)

124(5H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}-$)

28ml)溶液に水浴下0.45N-硫酸化ナトリウム-エタノール溶液(415ml)を加えて、室温で2.5時間攪拌した。減圧下エタノールを蒸去し、水を加えて不溶成分を分別し、母液を減圧下濃縮乾燥して、(28, 58) - 5 - (5) - 5 - メタル-1 - { 4 - (2, 5, 4 - トリメトキシフェニルメタル)ピペラジン-1-イルカルボニル } プタルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを無色粉末として100g(収率97%)を得た。

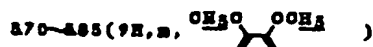
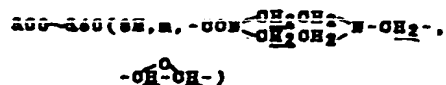
IR(KBr) cm^{-1} : 1645, 895

NMR(DMSO- d_6) δ :

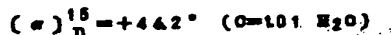
386(6H, m, $(\text{OH})_2\text{CH}-$)

120~170(5H, m, $-\text{CH}_2\text{OH}-$)

254(4H, m, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{H}-$)



(2, 5, 4-トリメトキシフェニル)-1-[4-(2, 5, 4-トリメトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルベモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチル(1.04g)のアセトン(6ml)溶液にシウ酸・2水和物(0.25g)のアセトン(2ml)溶液を加え、析出する結晶を採取し、乾燥すると、(2, 5,



元素分析 $C_{28}H_{41}N_5O_{12}$ として

理論値(%) : C:54.98 H:4.76 N:4.67

実験値(%) : C:54.87 H:4.69 N:4.76

実施例 11

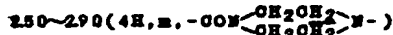
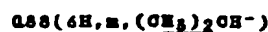
エポキシシクロヘキサ酸モノイソブチルエステル6.5gを酢酸エチル40mlに溶解し、5-ヒドロキシシクロヘキサ酸イミド4.0gを加えて氷冷下撹拌しながら、15℃以下で、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド2.5gの酢酸エチル25ml溶液を滴下し、室温で2時間撹拌した後、1-エロイシル-3-

5-ジ-3-(4-メチル-1-[4-(2, 5, 4-トリメトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルベモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチルシウ酸塩を無色結晶として1.05g(収率84%)を得た。

m.p. 1525-1535℃ (分解)

IR 1755, 1640, 900

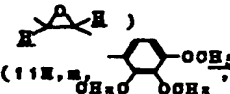
NMR(DMSO- d_6 +D $_2$ O)δ:



(2, 5, 4-トリメトキシフェニル)メチルピペラジン1.51gの酢酸エチル25ml溶液を滴下し、一夜室温で撹拌した。反応液を再び氷冷し、析出物を分別し、母液を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶液を減圧留去して、黄色粘稠な結状物質を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=50:1)トランス-3-(4-メチル-1-[4-(2, 5, 4-トリメトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルベモイル)オキシラン-2-カルボン酸イソブチルを淡黄色の粘稠な結状物質として1.05g(収率55%)を得た。

NMR(CDCl $_3$)δ:



136-216(4H, m, (OH₃)₂OH-OH₂-)(OH₃)₂OH-OH₂-O-)240-244(4H, m, -COH-OH₂OH₂-N-)340-350(8H, m, -COH-OH₂OH₂-N-OH₂-)

 355-412(11H, m, -OH₂OH₂-COOH₂-COOH₂-COOH₂-)
504(1H, m, -NH-OH₂-CO-)

476(1H, d, J=7Hz, 芳香族プロトン)

496(1H, m, -NHCOO-)

212(1H, d, J=7Hz, 芳香族プロトン)

実施例 9 と同様に製造法とし、白色粉末を得た。

IR(KBr)cm⁻¹: 1750, 1645, 900NMR(DMSO-d₆+D₂O)δ:090(12H, m, -OH₃×4)132-210(4H, m, >OH₂OH₂->OH₂OH₂-O-)NMR(ODCl₃)δ:084-104(4H, m, (OH₃)₂OH⁻)128(3H, t, J=7Hz, -CO₂OH₂OH₃)136-172(3H, m, -OH₂OH⁻)340-396(10H, m, -N-OH₂OH₂-N-)-OH⁻-OH⁻)419(2H, q, J=7Hz, -CO₂OH₂OH₃)

494(1H, m, -NHCOO-)

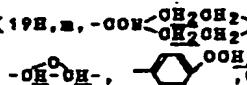
445(1H, m, 芳香族プロトン)

477(1H, d, J=8Hz, -NHCOO-)

320(2H, m, 芳香族プロトン)

[α]_D²⁰ -5.2° (C=10, OHCl₃)

(2R, 5R) - 3 - [(4R) - 3 - メ
チル - 1 - { 4 - (2 - ピリミジニル)
ビベラジン - 1 - イルカルボニル } プ
テラルカルベモイル } オキシラン - 2 -

244-296(4H, m, -COH-OH₂OH₂-N-)

 340-400(19H, m, -COH-OH₂OH₂-N-OH₂-)

476(1H, m, -NHCOO-)

461(1H, d, J=7Hz, 芳香族プロトン)

212(1H, d, J=7Hz, 芳香族プロトン)

376(1H, m, -COH⁻)

実施例 12

(2R, 5R) - エポキシコヘク酸
モノエテルと、1-L-ロイシル-4
-(2-ピリミジニル)ビベラジンよ
り実施例 9 と同様に (2R, 5R) -
3 - [(4R) - 3 - メチル - 1 - { 4 - (2 -
ピリミジニル)ビベラジン - 1 -
イルカルボニル } プテラルカルベモイル]
オキシラン - 2 - カルボン酸エテルを
得た。

IR(KBr)cm⁻¹: 1745, 1630, 1583, 900, 800

カルボン酸エテルを実施例 9 と同様に
水酸化ナトリウムにより加水分解して、
(2R, 5R) - 3 - [(4R) - 3 - メ
チル - 1 - { 4 - (2 - ピリミジニル)
ビベラジン - 1 - イルカルボニル } プ
テラルカルベモイル } オキシラン - 2 -
カルボン酸ナトリウムを得た。

IR(KBr)cm⁻¹: 1680-1600, 1590, 900NMR(DMSO-d₆)δ:090(4H, m, (OH₃)₂OH⁻)151(3H, m, -OH₂OH⁻)304-412(10H, m, -COH-OH₂OH₂-N-)-OH⁻-OH⁻)

483(1H, m, -NHCOO-)

467(1H, m, 芳香族プロトン)

340(3H, m, 芳香族プロトン, -NHCOO-)

[α]_D²⁰ -4.4° (C=10, H₂O)

実施例 13

(2, 5, 5) - エポキシコヘタ酸モノエテルと、1 - L - ロイシル - 4 - (2 - ビリキシニル) ビベラジンより実施例 1 と同様に、(2, 5, 5) - 5 - [(4) - 3 - メチル - 1 - (4 - (2 - ビリキシニル) ビベラジン - 1 - イルカルボニル) プタルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エテルを得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 1745, 1650, 1585, 900, 800

NMR(ODCl_3) δ :

0.84~1.04(6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{OH}-$)

1.28(3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{OH}_2\text{OH}_2$)

1.56~1.72(5H, m, $-\text{OH}_2\text{OH}-$)

3.40~3.96(10H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-$, $-\text{OH}-\text{OH}-$)

NMR(DMSO- d_6) δ :

0.91(6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{OH}-$)

1.51(3H, m, $-\text{CH}_2\text{OH}-$)

3.05~4.06(10H, m, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-$, $-\text{OH}-\text{OH}-$)

4.86(1H, m, $-\text{NHCOO}-$)

4.69(1H, m, 芳香族プロトン)

8.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCOO}-$)

8.41(2H, m, 芳香族プロトン)

$(\alpha)_D + 58^\circ$ ($\text{O}=\text{H}_2\text{O}$)

実施例 14

N - [トランス - 2, 5 - エポキシ - 5 - エトキシカルボニル] - L - ロイシル (IR(KBr) cm^{-1} : 1730, 1650, 900, NMR(ODCl_3) δ : 0.98(6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{OH}-$), 1.52(3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{OH}_2\text{O}-$), 1.68(3H,

4.19(2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{OH}_2\text{OH}_2$)

4.94(1H, m, $-\text{NHCOO}-$)

4.45(1H, m, 芳香族プロトン)

4.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCOO}-$)

8.20(2H, m, 芳香族プロトン)

$(\alpha)_D + 78^\circ$ ($\text{O}=\text{H}_2\text{O}$)

(2, 5, 5) - 5 - [(4) - 3 - メチル - 1 - (4 - (2 - ビリキシニル) ビベラジン - 1 - イルカルボニル) プタルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エテルを実施例 1 と同様に水酸化ナトリウムにより加水分解して、(2, 5, 5) - 5 - [(4) - 3 - メチル - 1 - (4 - (2 - ビリキシニル) ビベラジン - 1 - イルカルボニル) プタルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウムを得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 1680~1600, 1580, 890

m, $-\text{CH}_2\text{OH}-$), 3.42~3.83(2H, m, $-\text{OH}-\text{OH}-$), 4.26(2H, q, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{OH}_2\text{O}-$), 4.60(1H, m, $-\text{NHCOO}-$), 4.74(0.5H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCOO}-$), 4.91(0.5H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCOO}-$), 8.76(1H, s, $-\text{CO}_2\text{H}$) 1.00g を酢酸エテル 15cc に溶解し、N - ヒドロキシコヘタ酸イミド 0.421g を加えてよく攪拌し、冷却しながら N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.754g の酢酸エテル 5cc 溶液を滴下する。室温で 3 時間攪拌した後、再び冷却し、トリメチルジシクロ 0.974g の酢酸エテル 4.5cc 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌する。再び冷却して不溶物を分別した後、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後濃縮除去して得た淡黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 50:1) し、トランス - 5 - [(4) - 3 - メチル - 1 - (4 - (2, 5, 4 - トリメトキシ

フェニルメチル) ビベラジン-1-イルカルボニル) プタルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸エチルを無色の粘稠な油状物質として170g (収率8.9%)を得た。」

(6) 同第59頁14行~15行目に「難溶性の場合はナトリウム塩として用いた。」とあるのを「難溶性の場合は塩として用いた。」に訂正する。

(7) 同61頁表1全文に換えて次文を挿入する。

表1

化合物	投与量 (mg/kg b.w.)	例数	死亡率 (mean±S.E.)	抑制率 (%)	LD ₅₀ (mg/kg b.w.)
原物質の コントロール群	—	20	1.4±0.7	—	—
1	80	8	1.2±0.5	2.48	174
2	200	8	1.9±0.4	2.01	MLD>1125
3	200	8	1.9±0.8	2.01	MLD>1125
4	200	8	1.05±0.7	2.85	MLD>1125

化合物	投与量 (mg/kg b.w.)	例数	死亡率 (mean±S.E.)	抑制率 (%)	LD ₅₀ (mg/kg b.w.)
5	200	8	1.6±0.9	2.08	MLD>1125
6	100	8	1.1±0.6	2.85	MLD=1000 ~1125
7	200	8	1.6±0.7	2.21	MLD>1125
8	200	8	1.1±0.8	2.85	MLD>1125
原物質の コントロール群	—	20	1.4±0.7	—	—
9	40	8	1.5±1.2	1.84	440
10	40	8	1.05±1.1	2.85	—
11	40	8	1.80±1.0	2.81	574
12	40	8	1.5±1.2	1.29	545
13	200	8	2.0±0.9	2.05	MLD>1125
14	200	8	1.07±0.9	2.41	MLD>1125
15	200	8	1.1±0.7	2.80	MLD>1125
16	200	8	1.07±0.4	2.60	MLD>1125

化合物	投与量 (mg/kg b.w.)	例数	死亡率 (mean±S.E.)	抑制率 (%)	LD ₅₀ (mg/kg b.w.)
原物質の コントロール群	—	20	1.4±1.0	—	—
プロパノール (イングランド)	1	8	1.57±1.1	4.2	28
	2	7	1.2±1.0	2.55	
	4	8	1.07±1.1	2.47	
塩酸ペラミル (生薬食塩水 に溶解)	2	10	1.10±1.5	2.47	15

化合物

- 1: トランス-3-(4-1-(4-ジフェニルメチルビベラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルプタルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム
- 2: トランス-3-(4-1-(4-ベンジルビベラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルプタルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム
- 3: トランス-3-(4-1-(4-(4-メトキシフェニルメチル)ビベラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルプタルカルバモイル) オキシラン-2-カルボ

ナトリウム

- 4: トランス-3-(4-3-メチル-1-(4-(2,5,4-トリメトキシフェニルメチル)ビベラジン-1-イルカルボニル)プタルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム
- 5: トランス-3-(4-1-(4-エチルビベラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルプタルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム
- 6: トランス-3-(4-1-(4-シナミルビベラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルプタルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム
- 7: トランス-3-(4-1-(4-(2-ピリジル)ビベラジン-1-イルカルボニル)-3-メチルプタルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム
- 8: トランス-3-(4-3-メチル-1-(4-(2-ピリミジニル)ビベラジン-

- 1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム
- 9: トランス-5-(4-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビベラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸イソブチル^{1/2}塩酸塩
- 10: トランス-5-(4-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビベラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチル~~塩酸塩~~^{1/2}塩酸塩
- 11: (2R,3R)-5-(4-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビベラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチル^{1/2}塩酸塩

酸ナトリウム

- 16: (2R,3R)-5-(4-3-メチル-1-(4-(2-ピリミジニル)ビベラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム

- (6) 同第62頁1行目に「実施例9」とあるのを「実施例15」に訂正する。
- (6) 同第62頁最下行から3行目に「実施例10」とあるのを「実施例16」に訂正する。
- (10) 同第63頁10行目に「実施例11」とあるのを「実施例17」に訂正する。
- (12) 同第63頁12行目に「1アンプル中下記成分を含有する。」とあるのを「1)1アンプル中下記成分を含有する。」に訂正する。
- (12) 同第63頁最下行から3行目の後に行を換えて次文を挿入する。
- 「ロ) 1アンプル中下記成分を含有する。
(2R,3R)-5-(4-3-メ

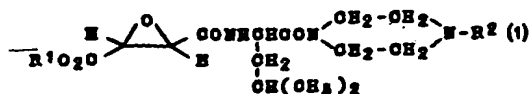
- 12: (2R,3R)-5-(4-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビベラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチル^{1/2}塩酸塩
- 13: (2R,3R)-5-(4-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビベラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム
- 14: (2R,3R)-5-(4-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビベラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム
- 15: (2R,3R)-5-(4-3-メチル-1-(4-(2-ピリミジニル)ビベラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン

チル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビベラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル)オキシラン-2-カルボン酸エチル^{1/2}塩酸塩……20g
上記成分に無菌蒸留水を10ccとなるように加える。」

以上。

2 特許請求の範囲

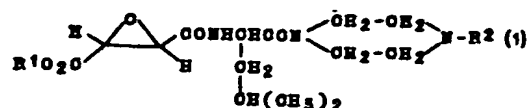
1 一般式(1)



で表わされる化合物およびその無毒性塩類。
ただし、式中の R^1 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、 R^2 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、 $-\text{OH}_2-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{OH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $-\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4$ または $-\text{C}_6\text{H}_4$ を意味し、 n は0ないし5の整数を意味する。

特開昭57-16947H(27)

2 一般式(1)



で表わされる化合物またはその無毒性塩を有効成分として含有する心筋梗塞の予防および治療剤。ただし、式中の R^1 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、 R^2 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、 $-\text{OH}_2-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{OH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $-\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4$ または $-\text{C}_6\text{H}_4$ を意味し、 n は0ないし5の整数を意味する。

マ 誤 補 正 書 (自 発)

昭和57年4月15日

特許庁長官 島田 春樹 殿

1 事件の表示

昭和56年特許願第55116号

2 発明の名称

ビベラジン誘導体

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区岩本町2丁目2番5号

名 称 日本ケイフフ株式会社

代表者 山口 明

4 補正命令の日付

自 発

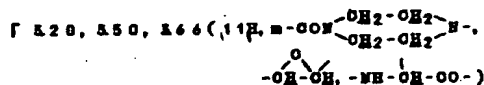
5 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄



4 補正の内容

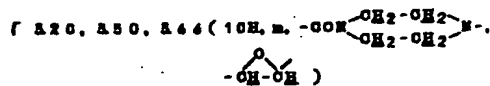
1) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄中、第57頁第11行目～14行目に



Δ0 (1R, m, -NHOO-)

Δ90, Δ72 (5R, m, 芳香族プロトン)

とあるのを



Δ0 (1R, m, -NH-OH-OO-)

Δ90, Δ72 (4R, m, -NHOO-, 芳香族プロトン)

に訂正する。

2) 同第59頁最下行から5行目に

「149多」とあるのを「141多～149多」に訂正する。

3) 同第59頁最下行から2行目に

「125～129多」とあるのを「20多～129多」に訂正する。

以 上

昭和57年6月30日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1 事件の表示

昭和56年特許願第58114号

2 発明の名称

ビペラジン誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区岩本町2丁目2番5号

名 称 日本ケミフア株式会社

代表者 山口



4. 補正命令の日付 自 発

5. 補正により増加する発明の数 5

4 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」の欄及び「発明の詳細な説明」の欄。

2 補正の内容

(1) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄、昭和54年12月28日付手続補正書の第50頁、実施例14の最後、「(収率89%)得た。」とある次に行を換えて、次文を挿入する。

「實施例 15」

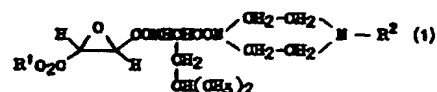
(2R, 3R) - 5 - (5) - 1 -
ヒドロキシカルボニル - 5 - メチル
ブチルカルバモイル } オキシラン -
2 - カルボン酸エチル (50g) と
N - ヒドロキシベンゾトリアゾール
(2.47g) の酢酸エチル (80ml)
溶液に水冷下で、N' - ジシクロヘキ
シルカルボジイミド (5.77g) を
加えて攪拌した。氷浴をとり去り直
煎で1時間攪拌した後、再び水冷し、
内温5℃以下で1 - (2, 3, 4 -
トリメトキシフェニルメチル) ピペ
ラジンジヒドロクロリド (4.88g)

の時、酸エチル（20cc）濃酸を添加した。0℃で1時間攪拌した後、析出物を分別し、伊度を重曹水、つづいて飽和食塩水でそれぞれ1回ずつ洗浄後、細水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃酸を除去して粗生成物を油状物として得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、（2R, 5R）-5-[(a)-5-メチル-1-[4-(2, 5, 4-トリメトキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルベモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを無色～微黄色油状物として21.6g（収率75.5%）得た。このもののTLC、NMR、IRおよび旋光度は実施例9で得た本化合物と一致した。

(2) 特許請求の範囲を次の通り訂正する。

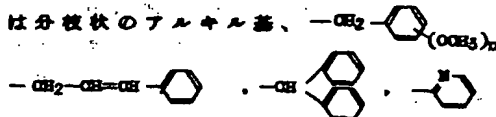
「2 特許請求の範囲

1 一般式(1)



で表わされる化合物およびその無毒性試験。

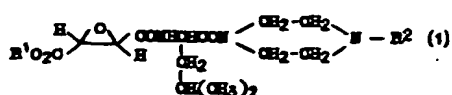
ただし、式中の R^1 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、 R^2 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ 、



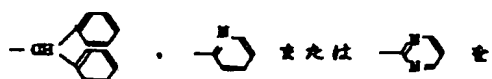
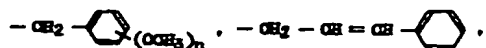
または  を削除し、 α は 0 をいし 3

の整数を意味する。

2 一般式(1)



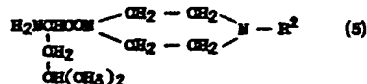
で表わされる化合物またはその無毒性塩を有効成分として含有する心筋促進の予防および治療剤。ただし、式中の R^1 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、 R^2 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、



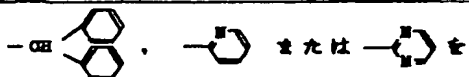
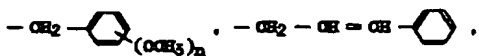
を意味し、 n は0ないし5の整数を意味する。

(式中、 R^2 は前記と同じ意味を示す。)で表わされる化合物またはその無毒性塩の製造法。

4 一般式(5)



(式中、 R^2 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、

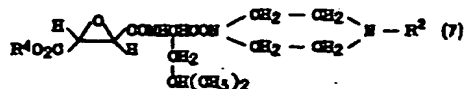


を意味し、 n は0ないし5の整数を意味する。)

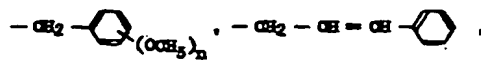
で表わされる化合物に一般式(6)



3 一般式(7)

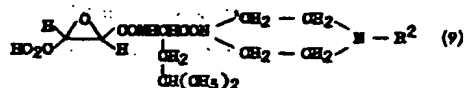


(式中、 R^2 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、



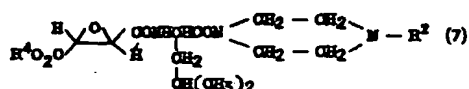
を意味し、 n は0ないし5の整数を意味し、 R^4 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物を加水分解せしめることを特徴とする、一般式(9)



(式中、 R^4 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味する。)

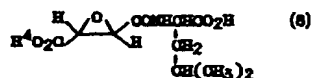
で表わされる化合物またはその反応性誘導体を反応させることを特徴とする、一般式(7)



(式中、 R^2 および R^4 は前記と同じ意味を示す。)

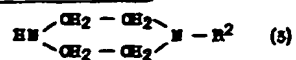
で表わされる化合物またはその無毒性塩の製造法。

5 一般式(8)

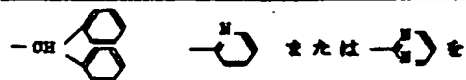
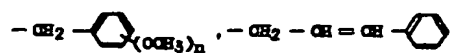


(式中、 R^4 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物またはその反応性誘導体に一般式(5)

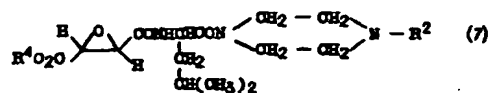


(式中、 R^2 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、



意味し、 n は0ないし5の整数を意味する。)

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする、一般式(7)



(式中、 R^2 および R^4 は前記の意味を示す)

で表わされる化合物またはその無毒性塩の製造法。

以 上。